

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

А. В. Гайдук, Н. А. Бизунок

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КОМБИНАЦИЙ АТИПИЧНЫХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ С НЕСЕЛЕКТИВНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА МОНОАМИНОВ

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность поиска синергичных комбинаций антидепрессантов определяется тем обстоятельством, что результативность монотерапии депрессивных расстройств недостаточно высока, и в качестве одной из наиболее перспективных тактик её повышения рассматривается комбинированное применение антидепрессантов с различными молекулярными механизмами действия.

Настоящая работа посвящена изучению фармакодинамического потенциала комбинаций атипичных антидепрессантов мirtазапина и миансерина с антидепрессантами, нарушающими обратный захват серотонина и норадреналина, амитриптилином и венлафаксином.

В тестах, моделирующих неизбежные аверсивные ситуации: «подвешивание за хвост» и «вынужденное плавание», мirtазапин и миансерин ослабляют психотропные эффекты амитриптилина и, напротив, усиливают действие венлафаксина.

В этой связи комбинации мirtазапина и миансерина с венлафаксином являются перспективными для дальнейшего детального доклинического изучения с целью разработки на их основе новых антидепрессивных средств комбинированного состава, а также новых алгоритмов лечения пациентов, страдающих депрессивными расстройствами.

Ключевые слова: антидепрессант, комбинация, мirtазапин, миансерин, амитриптин, венлафаксин.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективная и безопасная фармакотерапия депрессивных расстройств является одной из сложнейших задач в психиатрической практике. Среди пациентов с впервые выставленным диагнозом депрессивного расстройства около 50–60% отвечают на стандартную монотерапию антидепрессантами снижением тяжести симптомов заболевания, и лишь 30% из них достигают устойчивой ремиссии. В 10–25% случаев побочные эффекты являются причиной отказа от лечения [1, 2].

В создании более эффективных средств, характеризующихся лучшей переносимостью, перспективным подходом является использование синергичных комбинаций антидепрессантов. Синергизм в фармакологии – это явление взаимного усиления эффективности лекарственных средств при их совместном применении

по сравнению с применением изолированным. Комбинирование антидепрессантов с принципиально разными механизмами действия позволяет предполагать взаимное усиление психотропных эффектов используемых соединений за счет действия на моноаминергическую нейротрансмиссию в ЦНС, реализуемого посредством вовлечения множества нейрональных контуров и структур головного мозга в биологический ответ. Так, можно предполагать, что антагонисты α_2 -адренорецепторов, способные дезингибировать выброс норадреналина и серотонина пресинаптически нервными окончаниями путем нарушения отрицательной обратной связи, будут взаимодействовать синергически с избирательными ингибиторами обратного захвата моноаминов.

Цель настоящей работы – экспериментальное изучение психотропных эффектов комбинаций атипичных антидепрессантов

миртазапина и миансерина с трициклическим антидепрессантом (ТЦА) амитриптилином и ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСиН) венлафаксином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Испытания комбинаций атипичных антидепрессантов миртазапина и миансерина с неизбирательными ингибиторами обратного захвата моноаминов ТЦА амитриптилином и ИОЗСиН венлафаксином выполнено в тестах, традиционно используемых в психофармакологии для изучения антидепрессантов – тесте «вынужденное плавание» (тест Порсольты, forced swimming test (FST)) и тесте «подвешивание за хвост» (tail suspension test (TST)), которые моделируют неизбежные авersive ситуации. Антидепрессивное действие в них оценивают по сокращению продолжительности «периодов отчаяния» (периодов иммобильности) животных [3, 4].

Эксперименты выполнены на мышьях-самцах линий C57Bl/6 и CBA массой 18–24 г, которые традиционно используются в названных испытаниях [5]. Животные содержались в стандартных условиях вивария с 12-ти часовым искусственным освещением (с 8.00 до 20.00), имели свободный доступ к воде и пище.

Организация работы соответствовала международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных [6], требованиям Надлежащей лабораторной практики (GLP) [7], рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) изучению антидепрессантов [8] и методическим принципам комбинаторной фармакологии [9].

Реагенты и субстанции: миртазапин (Organon N.V., Нидерланды), миансерин (Organon N.V., Нидерланды), амитриптилин (H. Lundbeck A/S, Дания), венлафаксин (EGIS PLC, Венгрия). Испытуемые соединения вводили в желудок через зонд за 1 час до тестирования в виде суспензии на 1%-ном крахмальном геле в объеме 20 мл/кг веса, животные контрольных групп получали эквивалентное количество растворителя.

Все антидепрессанты вводили в дозах, находящихся в диапазоне эффективных для мышьях: миртазапин и миансерин – 12

и 36 мг/кг, амитриптилин и венлафаксин – 7 и 21 мг/кг [10–12]. Испытывали следующие комбинации: миртазапин 12 мг/кг + амитриптилин 7 мг/кг и миртазапин 36 мг/кг + амитриптилин 21 мг/кг; миртазапин 12 мг/кг + венлафаксин 7 мг/кг и миртазапин 36 мг/кг + венлафаксин 21 мг/кг; миансерин 12 мг/кг + амитриптилин 7 мг/кг и миансерин 36 мг/кг + амитриптилин 21 мг/кг; миансерин 12 мг/кг + венлафаксин 7 мг/кг и миансерин 36 мг/кг + венлафаксин 21 мг/кг.

Тест «вынужденное плавание» выполняли на мышьях-самцах линии CBA. Тест заключался в помещении мышьях на 6 минут в прозрачный стеклянный цилиндр высотой 40 см и диаметром 10 см, заполненный водой на 10 см (температура воды $25 \pm 2^\circ\text{C}$). В течение последних 4 минут производилась регистрация общего времени иммобильности [3].

Тест «подвешивание за хвост» выполняли на мышьях-самцах линии C57Bl/6 с использованием сконструированной установки, позволяющей обеспечить стандартные условия его выполнения. В течение 6 минут тестирования регистрировали общее время иммобильности (неподвижности) животных [13].

Действие испытуемых антидепрессантов и их комбинаций на общее состояние животных оценивали в баллах по методике S. Irwin [14].

С целью последующей верификации результатов осуществляли непрерывную видеозапись экспериментов.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием ППП Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 8.1. Для установления соответствия количественных данных нормальному распределению использовали критерий Шапиро–Уилка (W-тест), корректность применения параметрических методов анализа межгрупповых различий оценивали по результатам сравнения внутригрупповых дисперсий с использованием критерия Левена. Для обнаружения межгрупповых различий показателей выполняли однофакторный дисперсионный анализ вариаций (ANOVA) с апостериорными сравнениями (post-hoc analysis) по критерию Ньюмена–Кеулса. Уровень статистической значимости (α) во всех случаях принимали равным 0,05 ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Комбинации миртазапина и миансерина с амитриптилином. Изучение комбинаций атипичных антидепрессантов миртазапина и миансерина с ТЦА амитриптилином выполнено в тесте «подвешивание за хвост». Действие антидепрессантов и их комбинаций на продолжительность времени иммобильности животных

представлено в таблице 1.

Амитриптилин (7 и 21 мг/кг) дозозависимо уменьшал регистрируемый параметр. Миртазапин (12 и 36 мг/кг) также снижал общее время иммобильности животных, однако линейной зависимости эффекта от дозы установлено не было. Что касается миансерина (12 и 36 мг/кг), то эффективной была только большая из испытанных доз.

Таблица 1 – Индивидуальное и комбинированное действие миртазапина, миансерина и амитриптилина на продолжительность иммобильности у мышей линии C57Bl/6 в тесте «подвешивание за хвост»

Группа	Доза (мг/кг)	n	Время иммобильности (секунды)
Контроль	–	83	148,4±18,4
Амитриптилин	7	24	84,0±25,4*
	21	24	45,2±19,7* [@]
Миртазапин	12	18	109,6±21,1*
	36	18	97,8±23,7*
Миансерин	12	18	140,5±17,0
	36	18	133,2±15,9*
Амитриптилин + Миртазапин	7	6	87,7±30,9*
	12		
Амитриптилин + Миртазапин	21	6	77,5±32,8* ^{\$}
	36		
Амитриптилин + Миансерин	7	6	127,0±19,6* ^{\$}
	12		
Амитриптилин + Миансерин	21	6	121,3±29,4* ^{\$}
	36		

Примечание: Результаты представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение. n – количество животных в группе; * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой; [@] – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей более низкую дозу антидепрессанта; ^{\$} – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей амитриптилин в идентичной дозе (критерий Ньюмена-Кеулса, $p \leq 0,05$).

Установлено, что психотропный эффект комбинации «7 мг/кг амитриптилина + 12 мг/кг миртазапина» сопоставим с психомодулирующим действием индивидуальных соединений в идентичных дозах. При совместном использовании антидепрессантов в больших дозах миртазапин (36 мг/кг) ослаблял действие амитриптилина (21 мг/кг) (рисунок 1 А).

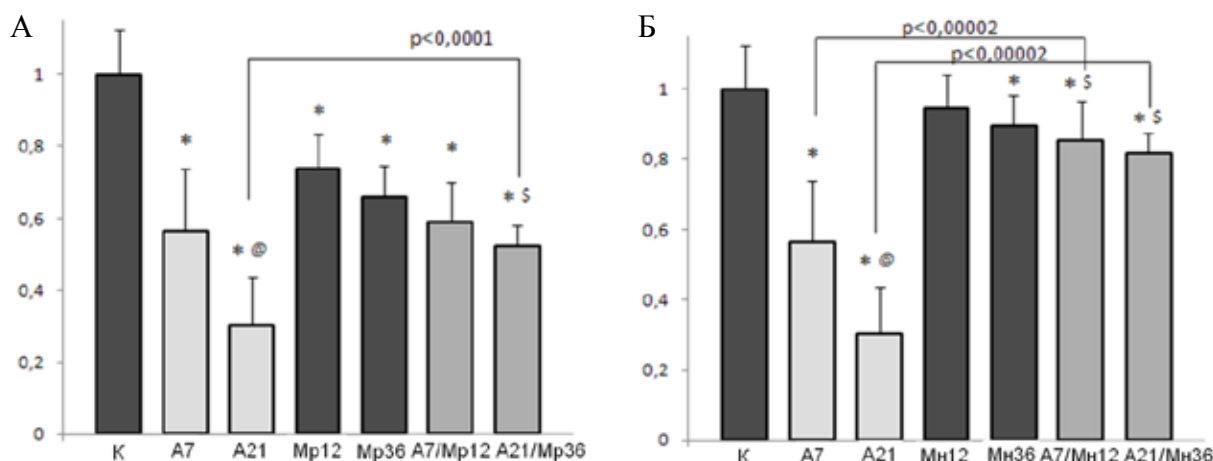
Данные, полученные при изучении комбинации амитриптилина и миансерина, свидетельствуют о том, что ее эффективность сопоставима с таковой миансерина. Подобно миртазапину, атипичный антидепрессант миансерин «нивелировал» психотропные эффекты амитриптилина (рисунок 1 Б).

Комбинации миртазапина и миансерина с венлафаксином. Изучение комбинаций атипичных антидепрессантов с

венлафаксином выполнено в тесте «вынужденное плавание».

Действие миртазапина, венлафаксина и их комбинаций на поведение животных представлено в таблице 2.

Венлафаксин (7 и 21 мг/кг) дозозависимо снижал общее время иммобильности. Миртазапин (12 и 36 мг/кг) также достоверно уменьшал исследуемый показатель. При совместном применении «7 мг/кг венлафаксина + 12 мг/кг миртазапина» антидепрессанты усиливали психотропные эффекты друг друга – эффективность комбинации превышала эффективность индивидуальных соединений в аналогичных дозах. При увеличении доз компонентов эффективность комбинации «21 мг/кг венлафаксина + 36 мг/кг миртазапина» сопоставима с таковой компонентов, входящих в ее состав (рисунок 2 А).



Результаты представлены в долях по отношению к контролю (среднее значение + стандартное отклонение). К – контроль; А7 и А21 – амитриптилин в дозах 7 и 21 мг/кг; Мр12 и Мр36 – мirtазапин в дозах 12 и 36 мг/кг; Мн12 и Мн36 – миансерин в дозах 12 и 36 мг/кг; А7/Мр12 и А21/Мр36 – комбинации амитриптилина и мirtазапина; А7/Мн12 и А21/Мн36 – комбинации амитриптилина и миансерина; * – различия достоверны по сравнению с контролем, @ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей более низкую дозу антидепрессанта; \$ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей амитриптилин в идентичной дозе (критерий Ньюмена-Кеулса, $p \leq 0,05$).

Рисунок 1 А-Б – Индивидуальное и комбинированное действие амитриптилина, мirtазапина и миансерина на продолжительность иммобильности у мышей линии C57Bl/6 в тесте «подвешивание за хвост»

Таблица 2 – Индивидуальное и комбинированное действие венлафаксина и мirtазапина на продолжительность иммобильности у мышей линии СВА в тесте «вынужденное плавание»

Группа	Доза (мг/кг)	n	Время иммобильности (секунды)
Контроль	-	60	191,9±14,2
Венлафаксин	7	6	135,3±18,7*
	21	18	98,5±17,8*@
Мirtазапин	12	18	118,9±24,3*
	36	18	101,1±30,2*
Венлафаксин + Мirtазапин	7	6	88,2±36,0*#
	12		
Венлафаксин + Мirtазапин	21	6	94,0±39,2*
	36		

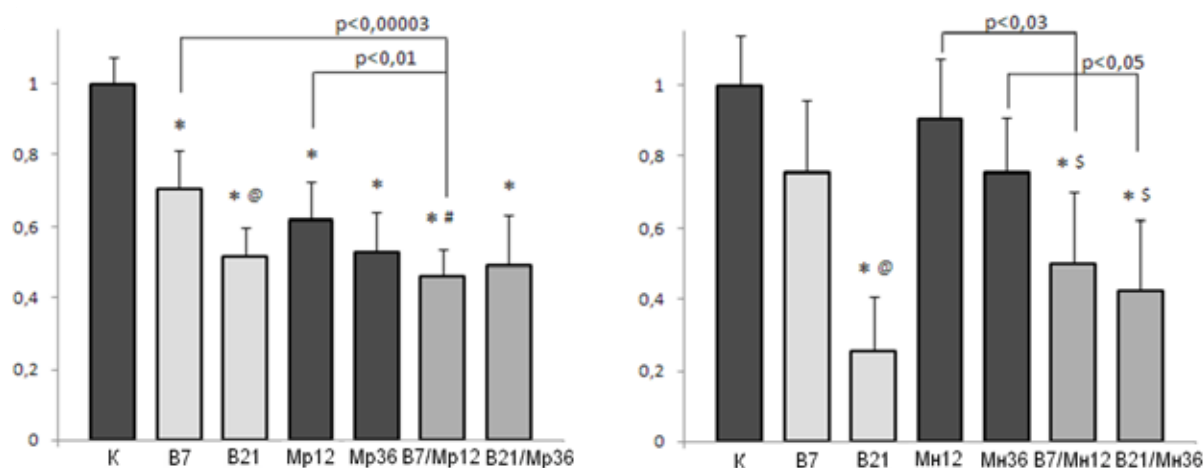
Примечание: Результаты представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение. n – количество животных в группе; * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой; @ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей более низкую дозу антидепрессанта; # – различия достоверны по сравнению с группами, получавшими венлафаксин и мirtазапин в идентичных дозах (критерий Ньюмена-Кеулса, $p \leq 0,05$).

Результаты индивидуального и комбинированного действия венлафаксина и миансерина представлены в таблице 3.

Венлафаксин (7 и 21 мг/кг) в большей из испытанных доз сокращал общее время иммобильности животных. При испытании миансерина (12 и 36 мг/кг) наблюдали тенденцию к снижению данного показателя. Было установлено, что эффективность комбинации венлафаксина и миансерина значительно превышает таковую последнего, при этом обнаружено взаимное

усиление психотропных эффектов антидепрессантов в дозах 7 мг/кг и 12 мг/кг, соответственно. При трехкратном увеличении доз компонентов комбинации ее психомодулирующее действие сопоставимо с действием венлафаксина в аналогичной дозе (рисунок 2 Б).

Оценка общего состояния по методике S. Irwin показала, что антидепрессанты и их комбинации в испытанных дозах не оказывают значимого влияния на вегетативный и неврологический статус животных.



Результаты представлены в долях по отношению к контролю (среднее значение + стандартное отклонение). К – контроль; B7 и B21 – венлафаксин в дозах 7 и 21 мг/кг; Mr12 и Mr36 – мirtазапин в дозах 12 и 36 мг/кг; Mn12 и Mn36 – миансерин в дозах 12 и 36 мг/кг; B7/Mr12 и B21/Mr36 – комбинации венлафаксина и мirtазапина; B7/Mn12 и B21/Mn36 – комбинации венлафаксина и миансерина; * – различия достоверны по сравнению с контролем; @ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей более низкую дозу антидепрессанта; # – различия достоверны по сравнению с группами, получавшими венлафаксин и мirtазапин в идентичных дозах; \$ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей миансерин в идентичной дозе (критерий Ньюмена-Кеулса, $p \leq 0,05$).

Рисунок 2 А-Б – Индивидуальное и комбинированное действие венлафаксина, мirtазапина и миансерина на продолжительность иммобильности у мышей линии СВА в тесте «вынужденное плавание»

Таблица 3 – Индивидуальное и комбинированное действие венлафаксина и миансерина на продолжительность иммобильности у мышей линии СВА в тесте «вынужденное плавание»

Группа	Доза (мг/кг)	Время иммобильности (секунды)
Контроль	-	150,3±28,5
Венлафаксин	7	113,8±34,5
	21	38,3±28,4* [@]
Миансерин	12	136,0±40,7
	36	113,8±22,1
Венлафаксин + Миансерин	7	75,2±42,6* ^{\$}
	12	
Венлафаксин + Миансерин	21	63,7±39,2* ^{\$}
	36	

Примечание: Результаты представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение, в каждой группе n=6. * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой; @ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей более низкую дозу антидепрессанта; \$ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей миансерин в идентичной дозе (критерий Ньюмена-Кеулса, $p \leq 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно доминирующей теории, к развитию эндогенной депрессии приводят множественные нарушения в согласованной работе разных моноаминергических систем головного мозга, таких как серотонинергическая, норадренергическая и дофаминергическая [14]. Эффективность же всех используемых в клинике антидепрессантов объясняется усилением моно-

аминергической нейротрансмиссии.

Атипичные антидепрессанты мirtазапин и миансерин являются антагонистами α_2 -адренорецепторов, 5-HT_{2A/2C} и 5-HT₃-серотониновых рецепторов и H₁-гистаминовых рецепторов. Блокируя α_2 -адренорецепторы, расположенные на пресинаптических терминалях адренергических (ауторецепторы) и серотонинергических (гетерорецепторы) нейронов, эти антидепрессанты усиливают выброс нора-

дреналина и серотонина в синаптическую щель за счет нарушения отрицательной обратной связи. Кроме того, связываясь с 5-HT_{2A/2C} серотониновыми рецепторами на ГАМК-ергических интернейронах ствола мозга, мirtазапин и миансерин устраняют угнетающее влияние серотонинергической системы на выброс норадреналина и дофамина в префронтальной коре – отделе головного мозга, в котором нарушение моноаминергической нейротрансмиссии ответственно за развитие целого ряда симптомов депрессии. Наиболее значимыми побочными эффектами атипичных антидепрессантов являются: сонливость, седация, гипотензия, увеличение массы тела [2, 15, 16].

Амитриптилин и венлафаксин нарушают работу белков-переносчиков серотонина и норадреналина, препятствуя обратному нейрональному захвату этих медиаторов, и повышают их содержание в синапсах ЦНС. Следует отметить, что в префронтальной коре отсутствуют белки-переносчики дофамина, а их функцию выполняют транспортные белки норадреналина. Амитриптилин и венлафаксин, нарушая их работу, увеличивают внеклеточные (внутрисинаптические) уровни как норадреналина, так и дофамина в этом отделе ЦНС. Таким образом, выше-названные антидепрессанты усиливают серотонинергическую, норадренергическую и дофаминергическую нейротрансмиссию в различных отделах головного мозга [15, 16].

Амитриптилин считается самым эффективным антидепрессантом XX века [17]. Несмотря на высокую эффективность, он в настоящее время не является средством первого ряда при терапии депрессивных расстройств, поскольку обладает широким спектром побочных и токсических эффектов. Среди них следует выделить следующие: со стороны центральной нервной системы – седация, спутанность сознания, галлюцинации, экстрапирамидные нарушения, тремор, судороги; со стороны сердечно-сосудистой системы – ортостатический коллапс, аритмии, остановка сердца; со стороны вегетативной нервной системы – нарушение зрения, затруднение мочеиспускания, констипация; увеличение массы тела [2, 16].

В последнее десятилетие венлафаксин, наряду с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), является средством первой линии в терапии

депрессивных расстройств. Его эффективность несколько превышает таковую избирательно действующих на серотонинергическую нейротрансмиссию антидепрессантов [18]. Профиль же безопасности венлафаксина уступает профилю СИОЗС и характеризуется значительным количеством побочных эффектов. Наиболее значимыми из них являются следующие: со стороны центральной нервной системы – головная боль, бессонница, жажда, тревога, панические атаки; со стороны сердечно-сосудистой системы – тахикардия, повышение артериального давления; со стороны пищеварительной системы – снижение аппетита, тошнота, рвота, усиление перистальтики, диарея, болезненные спазмы; со стороны половой системы – нарушение эякуляции, эрекции, аноргазмия, снижение либидо [2, 16].

Комбинированное применение антидепрессантов с различными молекулярными механизмами действия преследует целью достижение фармакодинамического синергизма за счет взаимного усиления влияний антидепрессантов одновременно на несколько нейротрансмиттерных систем в различных отделах ЦНС, ответственных за развитие симптомов депрессии. Результаты клинических исследований, посвященных изучению комбинаций атипичных антидепрессантов миансерина и мirtазапина со средствами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), флуоксетина и пароксетина, свидетельствуют о том, что совместное применение этих антидепрессантов более эффективно, чем монотерапия СИОЗС [19–23].

В настоящей работе изучено индивидуальное и комбинированное действие атипичных антидепрессантов мirtазапина и миансерина с ТЦА амитриптилином и ИОЗСиН венлафаксином.

Установлен дозозависимый характер влияний неизбирательных ингибиторов обратного захвата моноаминов амитриптилина и венлафаксина на поведение животных (уменьшение общего времени имобильности) в тестах, модулирующих условия неизбежного авersive воздействия. Что касается атипичных антидепрессантов, то мirtазапин достоверно уменьшал регистрируемый показатель в обоих из них, миансерин – только в тесте «подвешивание за хвост». Эти результаты

согласуются с данными, полученными ранее другими учеными [10–12].

При изучении комбинаций антидепрессантов обнаружено, что атипичные антидепрессанты мirtазапин и миансерин ослабляют психотропные эффекты амитриптилина. Данное обстоятельство может быть обусловлено блокирующим действием компонентов комбинаций, как α_2 -антагонистов, так и трициклических соединений, на H_1 -гистаминовые рецепторы [2, 15]. Ранее показано, что антигистаминные средства увеличивают время иммобильности животных в поведенческих тестах [3]. При этом эффективность комбинаций атипичных антидепрессантов с ИОЗСиН венлафаксином в диапазоне низких доз превышала эффективность индивидуальных соединений, входящих в их состав. Взаимное усиление эффектов антагонистов α_2 -пресинаптических адренергических рецепторов мirtазапина и миансерина, нарушающих отрицательную обратную связь, с венлафаксином, ингибирующим обратный захват серотонина и норадреналина, может быть обусловлено активацией трех ключевых моноаминергических систем (серотонинергической, норадренергической и дофаминергической) за счет инициации различных молекулярных мишеней в синапсах ЦНС.

Таким образом, амитриптилин следует рассматривать как менее комплементарный антидепрессант по отношению к мirtазапину и миансерину. Комбинированное же применение ИОЗСиН венлафаксина с атипичными антидепрессантами может быть оправдано и с позиции повышения эффективности, и с позиции минимизации побочных эффектов антидепрессивной терапии. Так, значимая часть побочных эффектов венлафаксина обусловлена избирательной стимуляцией различных подтипов 5-HT серотониновых рецепторов при повышении уровня серотонина в синапсах. Атипичные антидепрессанты, являясь антагонистами данных рецепторов, могут нивелировать последствия их избыточной стимуляции. Блокада 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} рецепторов миндалевидного тела и вентромедиального отдела префронтальной коры может устранять ажитацию и тревогу, блокада этих же рецепторов на уровне спинного мозга восстанавливает спинальные рефлексы и нормализует сексуальную функцию. Блокада 5-HT₃ ре-

цепторов гипоталамуса устраняет рвоту и тошноту, 5-HT₃ рецепторов желудочно-кишечного тракта – диарею и болезненные спазмы. [15]. Повышение переносимости венлафаксина и улучшение качества жизни будут увеличивать комплаентность пациентов при начальной фармакотерапии.

На основании полученных результатов можно констатировать, что комбинации атипичных антидепрессантов мirtазапина и миансерина с ИОЗСиН венлафаксином являются перспективными для дальнейшего доклинического изучения с целью последующей разработки на их основе новых антидепрессивных средств комбинированного состава, а также новых алгоритмов лечения пациентов, страдающих депрессивными расстройствами.

ВЫВОДЫ

1. Атипичные антидепрессанты мirtазапин и миансерин ослабляют психомодулирующее действие амитриптилина и усиливают действие венлафаксина в тестах, моделирующих неизбежные авersive ситуации («подвешивание за хвост» и «вынужденное плавание») в экспериментах на мышах.

2. Комбинации венлафаксина с атипичными антидепрессантами мirtазапином и миансерином являются перспективными для дальнейшего доклинического изучения с позиций разработки на их основе новых антидепрессивных средств комбинированного состава или новых фармакотерапевтических тактик лечения депрессии.

SUMMARY

A. V. Gaiduk, N. A. Bizunok
PHARMACODYNAMIC POTENTIAL
COMBINATIONS OF ATYPICAL
ANTIDEPRESSANTS AND
NONSELECTIVE MONOAMINES
RE-UPTAKE INHIBITORS

Effective treatment of patients with depression remains an outstanding need in psychiatry and one of the most promising strategies for increasing therapeutic efficacy is the use of synergic antidepressants combinations which affect different molecular targets.

The purpose of present study was to estimate pharmacodynamic potential combinations of atypical antidepressants mirtazapine and mianserine and serotonin noradrenalin

re-uptake inhibitors amitriptyline and venlafaxine.

In tail suspension test and forced swimming test modeling inescapable aversive impacts it was determined that mirtazapine and mianserine diminished psychotropic effect of amitriptyline and enhanced effect of venlafaxine.

Combinations of venlafaxine and atypical antidepressants mirtazapine and mianserine are need for subsequent detailed studies with the view of future using as a new combined antidepressant drug and treatment strategies to relieve depression.

Keywords: antidepressant, combination, mirtazapine, mianserine, amitriptyline, venlafaxine.

ЛИТЕРАТУРА

1. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies / K. R. Connolly [et al.] // *Drugs*. – 2011. – Vol. 71, N 1. – P. 43–64.
2. Schatzberg, A. F. The american psychiatric publishing textbook of psychopharmacology / A. F. Schatzberg, C. B. Nemeroff. – 3rd ed. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 2010. – 1858 p.
3. Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice / V. Castagne [et al.] // *Curr. Protoc. Neurosci.* – 2011. – S. 55. – P. 8.10A.1-8.10A.14.
4. Searching-waiting strategy: a candidate for an evolutionary model of depression? / B. Thierry [et al.] // *Behav. Neural. Biol.* – 1984. – Vol. 41. – P. 180–189.
5. Feeling strained? Influence of genetic background on depression-related behavior in mice: a review / L.H. Jacobson // *Behav. Genet.* – 2007. – Vol. 37. – P. 171–213.
6. Постановление Межпарламентской Ассамблеи государств – участников СНГ 31 октября 2007 г. №29-17 о модельном законе «Об обращении с животными».
7. Надлежащая лабораторная практика. ТКП 125-2008 (02040).
8. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев – Москва, 2005. – 827 с.
9. Chou, T. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies / T. Chou // *Pharmacological reviews*. – 2006. – V. 58. – P. 621–681.
10. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice / J. F. Cryan [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2005. – Vol. 29. – P. 571–625.
11. Behavioral profiles of SSRIs in animal models of depression, anxiety and aggression. Are they all alike? / C. Sanchez [et al.] // *Psychopharmacology*. – 1997. – Vol. 129. – P. 197–205.
12. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? / F. Borsini [et al.] // *Psychopharmacology*. – 1988. – Vol. 94. – P. 147–160.
13. The tail suspension test: a new method for screening antidepressant drugs / L. Steru [et al.] // *Psychopharmacology*. – 1985. – Vol. 85. – P. 367–370.
14. Irwin, S. Comprehensive observational assessment: a systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse / S. Irwin // *Psychopharmacology*. – 1968. – Vol. 13. – P. 222–257.
15. Stahl, S. M. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications / S. M. Stahl. – 3rd ed. – UK, Cambridge: Cambridge University Press, 2008. – 1117 p.
16. Stahl, S. M. Essential psychopharmacology: the prescribers guide / S. M. Stahl. – UK, Cambridge: Cambridge University Press, 2005. – 571 p.
17. Amitriptyline versus the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomized controlled trials / C. Barbui [et al.] // *The British Journal of Psychiatry*. – 2001. – Vol. 178. – P. 129–144.
18. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A metaanalysis of studies of newer agents / J. E. Papakostas [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 62. – P. 1217–1227.
19. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone / M. Ferreri [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2001. – Vol. 103. – P. 66–72.
20. Morning fluoxetine plus evening mianserin versus morning fluoxetine plus evening placebo in the acute treatment of major

depression / J. Dam [et al.] // Pharmacopsychiat. – 1998. – Vol. 31. – P. 48–54.

21. Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance / M. Maes [et al.] // J. Clin. Psychopharmacol. – 1999. – Vol. 19. – P. 177–182.

22. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study / P. Blier [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 2010. – Vol. 167. – P. 281–288.

23. Mirtazapine and paroxetine in major

depression: a comparison of monotherapy versus their combination / P. Blier [et al.] // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2009. – Vol. 19. – P. 457–465.

Адрес для корреспонденции:

220016, Республика Беларусь,
г. Минск, пр. Дзержинского 83,
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
кафедра фармакологии,
тел.: 8-029-253-47-84,
e-mail: avg-17@yandex.ru,
Гайдук А. В.

Поступила 22.12.2015 г.

О. С. Синицына¹, Н. В. Дедух², А. В. Зайченко³, И. М. Рыженко¹

**МОРФОСТРУКТУРА КОСТНОЙ ТКАНИ ОВАРИЭКТОМИРОВАННЫХ САМОК
КРЫС НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО ВАГИНАЛЬНОГО ГЕЛЯ
С ФИТОЭСТРОГЕНАМИ ХМЕЛЯ И МОЛОЧНОЙ КИСЛОТОЙ**

¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

²Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко
НАМН Украины, г. Харьков, Украина

³Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального
фармацевтического университета, г. Харьков, Украина

Установлена эффективность коррекции состояния костной ткани овариэктомированных самок крыс с помощью нового вагинального геля с экстрактом хмеля и молочной кислотой. Лечебное действие исследуемого вагинального геля и препарата сравнения – суппозиториев «Овестин» – оценивалось на основании морфологического и морфометрического изучения костной ткани экспериментальных животных. Для морфометрического изучения выделяли дистальный отдел и среднюю часть с областью латеральной губы бедренной кости компактной и губчатой костной ткани. Показано, что применение данного вагинального геля в дозе 0,06 мг/кг 28-дневным курсом способствовало сохранению жизнеспособности остеоцитов и оказывало стимулирующее влияние на остеобласты, восстанавливая равновесие в процессах «резорбция-костеобразование». Исследуемый вагинальный гель с фитоэстрогенами хмеля и молочной кислотой является перспективным для дальнейшего изучения с целью использования его в комбинации с другими лекарственными средствами для проведения менопаузальной гормональной терапии у женщин с эстрогеновым дефицитом и в период менопаузы.

Ключевые слова: овариэктомированные самки крыс, дефицит эстрогенов, костная ткань, фитоэстрогены, вагинальный гель с экстрактом хмеля и молочной кислотой.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы число женщин с патологически протекающим климактерием неуклонно возрастает и достигает по данным различных авторов до 60% [1]. Вопросам профилактики и лечения климактери-

ческих расстройств клиницисты уделяют значительное внимание, поскольку эффективное лечение патологических симптомов менопаузы позволяет сохранить работоспособность, надлежащее качество жизни женщины в период пре- и постменопаузы, а также предупредить развитие